

| | | | |
|-----------|--|-------|---------------|
| 氏名 | 松 本 佳 也 | | |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) | | |
| 学 位 記 番 号 | 第 4007 号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成13年3月31日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当者 | | |
| 学 位 論 文 名 | Cyclooxygenase-2 expression in normal ovaries and epithelial ovarian neoplasms (正常卵巣及び上皮性卵巣腫瘍における シクロオキシゲナーゼ 2 の発現) | | |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 | 荻田 幸雄 | 副主査 教 授 平川 弘聖 |
| | 副主査 教 授 | 福島 昭治 | |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 cyclooxygenase(COX)はarachidonic acidからprostanoidを産生する律速酵素で、構成的な発現を示すCOX-1と刺激によって発現が誘導されるCOX-2の2つのisozymeが存在する。COX-2は排卵および、種々の癌種における発現の亢進と腫瘍発育との関係が報告されている。そこで卵巣腫瘍の形成過程におけるCOX-2の発現と、卵巣腫瘍の血管新生にかかわるVEGFの発現及び腫瘍血管密度との相関について免疫組織学的に検討した。

【方法】 当院において初回治療をおこなった悪性卵巣腫瘍49例（境界悪性1期21例、悪性1期23例、悪性3期原発巣15例、転移巣15例） 良性卵巣腫瘍8例及び組織学的に正常である卵巣のパラフィン包埋切片を作成し、抗COX-2抗体及び抗VEGF抗体を用いて免疫組織化学染色を行いそれぞれの発現強度を比較した。また抗CD34抗体を用いて腫瘍内の血管内皮細胞を染色して単位面積あたりの腫瘍の微小血管密度を算出し、COX-2及びVEGFの発現との相関を検討した。

【結果】 上皮性腫瘍発生の母体であると考えられている卵巣上皮及びinclusion cystにおいてはCOX-2の発現は見られなかった。卵巣内にみられた子宮内膜症及び月経黄体においてCOX-2の発現が見られた。境界悪性腫瘍においては構造異型の強い部分には強い発現が見られる傾向にあった。悪性卵巣腫瘍においてCOX-2は37例(75.5%)に発現が見られ良性卵巣腫瘍4例(50%)と比べ有意に発現率が高かった。臨床進行期、組織型、年齢、妊娠歴、出産歴とは相関が見られなかった。また同一症例における原発巣と転移巣のCOX-2の発現態度に変化がみられなかった。悪性腫瘍においてはVEGFの発現強度と腫瘍血管密度は相関が見られた($p=0.0428$)。COX-2の発現強度と腫瘍血管密度は相関が見られなかった。VEGFの発現強度とCOX-2の発現強度の間には相関が見られた($p=0.0491$)。

【結語】 悪性卵巣腫瘍においてCOX-2は高頻度で発現が見られた。卵巣腫瘍においてはCOX-2はinclusion cystからの腫瘍形成及びVEGFを介して腫瘍の血管新生にかかわる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

cyclooxygenase(COX)はアラキドン酸からプロスタノイドを産生する律速酵素で、構成的な発現を示すCOX-1と刺激によって発現が誘導されるCOX-2の2つのisozymeが存在する。COX-2は排卵および、種々の癌種における発現の亢進と腫瘍発育との関係が報告されている。そこで本研究は月経周期による卵巣でのCOX-2の発現、卵巣腫瘍の形成過程におけるCOX-2の発現、卵巣腫瘍の血管新生にかかわるVEGFの発現及び腫瘍血管密度との相関について免疫組織学的に検討した。

悪性卵巣腫瘍、良性卵巣腫瘍及び組織学的に正常である卵巣のパラフィン包埋切片を作成し、抗COX-2抗体及び抗VEGF抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、発現強度を比較した。また抗CD34抗体を用いて腫瘍の微小血管密度を算出し、COX-2及びVEGFの発現との相関を検討した。

上皮性卵巣腫瘍の形成過程と考えられる卵巣上皮、陥入卵巣上皮、inclusion cystにおいてはCOX-2の発現はみられなかった。月経周期においては、一次卵胞、二次卵胞、グラーフ卵胞にCOX-2の発現はみられず、月経黄体においては弱い発現が認められた。

上皮性卵巣腫瘍においては、悪性腫瘍は良性腫瘍と比べ有意にCOX-2の発現率が高かった。同一症例における原発巣と転移巣のCOX-2の発現態度に変化がみられなかった。悪性腫瘍においてはVEGFの発現強度と腫瘍血管密度は相関が見られたが、COX-2の発現強度と腫瘍血管密度は相関が見られなかった。VEGFの発現強度とCOX-2の発現強度の間には相関が見られた。

以上の結果より、悪性卵巣腫瘍においてCOX-2は高頻度で発現が見られ卵巣腫瘍においてはCOX-2はinclusion cystからの腫瘍形成及びVEGFを介して腫瘍の血管新生にかかわる可能性が示唆された。

本研究は月経周期及び卵巣腫瘍の形成過程におけるCOX-2の発現と、卵巣腫瘍におけるCOX-2の発現と腫瘍の悪性度との相関、また卵巣腫瘍の血管新生に関わる新しい知見を加えたものであり、著者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。